

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **10114657 A**(43) Date of publication of application: **06.05.98**

(51) Int. Cl.

A61K 31/50
C07D237/34
(21) Application number: **09214253**(22) Date of filing: **08.08.97**(30) Priority: **20.08.96 JP 08218204**(71) Applicant: **EISAI CO LTD**
(72) Inventor:
WATANABE NOBUHISA
KABASAWA YASUHIRO
ABE SHINYA
SHIBAZAKI MASAYOSHI
ISHIHARA HIROKI
KODAMA KOTARO
ADACHI HIDEYUKI

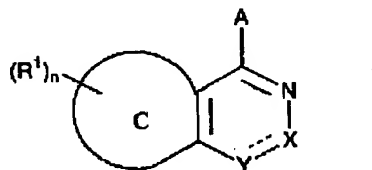
(54) **TREATING AGENT FOR IMPOTENTIA ERIGENDI**
COMPRISING CONDENSED PYRIDAZINE-BASED
COMPOUND

COPYRIGHT: (C)1998,JPO

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject treating agent having a high selectivity against phosphodiesterase type V as a decomposing enzyme for cyclic GMP, and a potent inhibiting action thereto by containing a specific condensed pyridazine-based compound as an active ingredient.

SOLUTION: This treating agent for impotentia erigendi is a condensed pyridazine-based compound of formula I {ring C is an unsaturated 5- or 6-membered ring allowed to have a hetero atom; (n) is 0, 1 to 4; R¹ is a halogen, a (substituted)alkyl, a (substituted) lower alkyl, etc.; X is NR⁶ [R⁶ is H, a (substituted)alkyl, etc.] or N; Y is CO, C(B) (B is H, a halogen, etc.; formula II is a double bond or a single bond} or a pharmacologically permissible salt thereof, concretely e.g. 1-chloro-4-(3-chloro-4-methoxybenzyl)amino-6-cyanophthalazine. Further, the agent is preferably administered by 5μg-100mg for an adult as one time dose through intravenous administration, etc.



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 10 - 114657

(43) 公開日 平成 10 年 (1998) 5 月 6 日

(51) Int. Cl.⁶
A61K 31/50
C07D237/34識別記号
ACV

庁内整理番号

F I
A61K 31/50
C07D237/34

ACV

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数 10 O L (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願平 9 - 214253

(22) 出願日 平成 9 年 (1997) 8 月 8 日

(31) 優先権主張番号 特願平 8 - 218204

(32) 優先日 平 8 (1996) 8 月 20 日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000000217
エーザイ株式会社
東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 10 号

(72) 発明者 渡辺 信久
茨城県つくば市天久保 2 - 23 - 5 - 10
5

(72) 発明者 樺澤 靖弘
3 ボイロウロード、ノースイーリング、
ロンドン W5 3AL、ユナイテッドキング
ダム

(72) 発明者 阿部 信也
茨城県牛久市さくら台 2 - 26 - 8

最終頁に続く

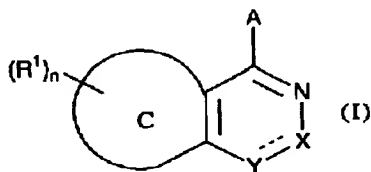
(54) 【発明の名称】 縮合ピリダジン系化合物の勃起機能不全症治療剤

(57) 【要約】

【課題】 勃起機能不全症の治療剤を提供する。

【解決手段】 一般式 (I)

【化 1】

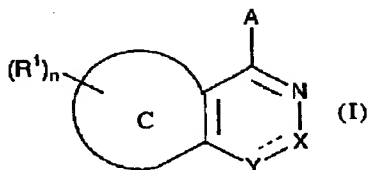


(式中環 C はヘテロ原子を有していてもよい芳香族 5 - 6 員環を意味する。n は 1 - 4 の整数を意味し、R¹ は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基などを、A は水素原子ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアミノ基などを、X は式 -N= で示される基などを、Y は式 -CO-、置換基を有していてもよいアミノ基などを意味する。) で示される縮合ピリダジン系化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【特許請求の範囲】

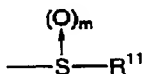
【請求項1】 一般式(I)

【化1】



〔式中、環Cはヘテロ原子を有していてもよい不飽和5または6員環を意味する。nは0または1-4の整数を意味する。R¹はハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、ニトロ基、シアノ基、式-NR¹R²（式中、R¹およびR²は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基または置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。また、R¹とR²は結合している窒素原子と一緒にあって環を形成していてもよい。更にこの環は、置換基を有していてもよい。）で示される基、式-O-R³（式中、R³は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。）で示される基、式-S-R⁴（式中、R⁴は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。）で示される基、式

【化2】



〔式中、R¹¹は水素原子、低級アルキル基、アミノ基を意味する。mは0または1-2の整数を意味する。〕で示される基、保護されていてもよいカルボキシル基を意味する。nが2-4の場合、R¹は独立して上記置換基をとることができる。Aは、水素原子、ハロゲン原子、式-NR¹R²（式中、R¹およびR²は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。また、R¹とR²は結合している窒素原子と一緒にあって環を形成していてもよい。更にこの環は、置換基を有していてもよい。）で示される基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。Xは、式-NR⁵

（式中、R⁵は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。）で示される基、または、式-NYで示される基を意味する。Yは、式-CO-で示される基又は式-C(B)-〔式中、Bは水素原子、ハロゲン原子、式-NR¹R²（式中、R¹およびR²は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基を意味する。また、R¹とR²は結合している窒素原子と一緒にあって、環を形成していてもよい。またこの環は、置換基を有していてもよい。）で示される基、式-O-R¹¹（式中、R¹¹は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。）で示される基、式-S-R¹¹（式中、R¹¹は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。）で示される基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。〕で示される基を意味する。

【化3】

は二重結合または単結合を意味する。但し、環Cがベンゼン環の場合、nが0を除く。〕で示される縮合ピリダジン系化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする勃起機能不全症治療剤。

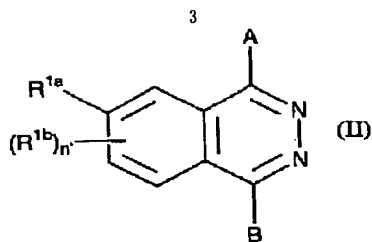
【請求項2】 環Cがベンゼン環である請求項1記載の縮合ピリダジン系化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする勃起機能不全症治療剤。

【請求項3】 環Cがピラジン環で、Xが窒素原子、Yが式-C(B)-（式中、Bは前記を意味する。）である請求項1記載の縮合ピリダジン系化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする勃起機能不全症治療剤。

【請求項4】 環Cがピリジン環で、Xが窒素原子、Yが式-C(B)-（式中、Bは前記を意味する。）である請求項1記載の縮合ピリダジン系化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする勃起機能不全症治療剤。

【請求項5】 一般式(II)

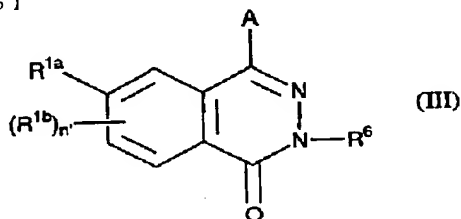
【化4】



〔式中、 R^{1a} および R^{1b} は同一または相異なってハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、ニトロ基、シアノ基、式 $-NR^2$ (R^2 (式中、 R^2 および R^1 は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基または置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。また、 R^2 と R^1 は結合している空素原子と一緒になって環を形成してもよい。更にこの環は、置換基を有していてもよい。)) で示される基、 n は 0 または 1 - 3 の整数を意味する。A および B は前記を意味する。〕で示される請求項 1 または 2 記載の縮合ピリダジン系化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする勃起機能不全症治療剤。

〔請求項 6〕 一般式 (III)

〔化 5〕

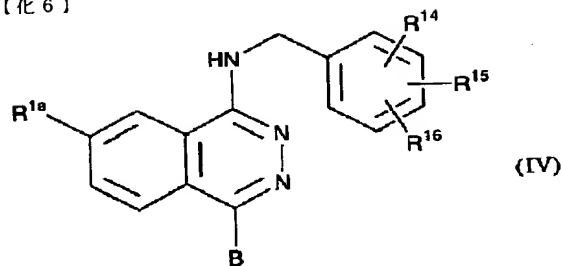


〔式中、 R^{1a} および R^{1b} は相異なってハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、ニトロ基、シアノ基、式 $-NR^2$ (R^2 (式中、 R^2 および R^1 は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基または置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。また、 R^2 と R^1 は結合している空素原子と一緒になって環を形成してもよい。更にこの環は、置換基を有していてもよい。)) で示される基、 R^6 は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。)) で示される基、 n は 0 または 1 - 3 の整数を意味する。A は前記を意味する。〕で示される請求項 1 または 2 記載の縮合ピリダジン系化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする勃起機能不全症

治療剤。

〔請求項 7〕 一般式 (IV)

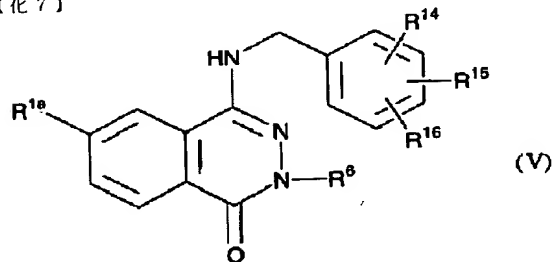
〔化 6〕



〔式中、 R^{1a} 、 R^{1b} および R^{1c} は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基を意味する。更に、 R^{1a} 、 R^{1b} および R^{1c} のうち隣り合う炭素原子に結合した 2 つの置換基は一緒になってメチレンジオキシ基またはエチレンジオキシ基を形成することができる。 R^{1a} および B は前記を意味する。〕で示される請求項 1、2 または 5 のいずれか一項に記載の縮合ピリダジン系化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする勃起機能不全症治療剤。

〔請求項 8〕 一般式 (V)

〔化 7〕



〔式中、 R^{1a} 、 R^6 、 R^{1b} 、 R^{1c} および R^{1d} は前記を意味する。〕で示される請求項 1、2 または 6 のいずれか一項に記載の縮合ピリダジン化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする勃起不全治療剤。

〔請求項 9〕 化合物が以下に示す請求項 1、2、4、5 または 7 のいずれか一項に記載の縮合ピリダジン系化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする勃起機能不全症治療剤。

- 1) 1-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノフタラジン
- 2) 1-クロロ-6-シアノ-4-(2-メトキシエチル)アミノフタラジン
- 3) 1-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシアニリノ)-6-シアノフタラジン
- 4) 1-クロロ-6-シアノ-4-(4-メトキシベンジル)アミノフタラジン
- 5) 1-クロロ-4-(α -メチル-3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノフタラジン
- 6) 1-クロロ-4-(3-クロロ-4-エトキシベン

5
 ジル) アミノ-6-シアノフタラジン

7) 1-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベン
 ジル) アミノ-6-トリフルオロフタラジン

8) 1-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベン
 ジル) アミノ-6-(N,N-ジメチルスルファモイ
 ル) フタラジン

9) 1-(3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミノ
 -4, 6, 7-トリクロロフタラジン

10) 1-(3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミ
 ノ-4, 6-ジクロロフタラジン

11) 4-クロロ-1-(3-クロロ-4-メトキシベ
 ンジル) アミノ-6-ニトロフタラジン

12) 4-クロロ-1-[3-クロロ-4-(4-メト
 キシベンジルオキシ) ベンジル] アミノ-6-シアノフ
 タラジン

13) 4-クロロ-1-(3-クロロ-4-エトキシベ
 ンジル) アミノ-6-シアノフタラジン

14) 8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミ
 ノ-5-(4-ヒドロキシピペリジノ) ピリド[2, 3
 -d] ピリダジン

15) 4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミ
 ノ-6-シアノ-1-(4-ヒドロキシピペリジノ) フ
 タラジン

16) 1-(4-カルバモイルピペリジノ)-4-(3
 -クロロ-4-メトキシベンジル) アミノ-6-シアノ
 フタラジン

17) 6-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベ
 ンジル) アミノ-1-(3-ヒドロキシピロリジノ) フ
 タラジン

18) 6-クロロ-1-(4-エトキシカルボニルピペ
 リジノ)-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)
 アミノフタラジン

19) 4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミ
 ノ-1-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-
 1-イル]-6-ニトロフタラジン

20) 1-(3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミ
 ノ-6, 7-ジクロロ-4-(4-エトキシカルボニル
 ピペリジノ) フタラジン

21) 4-[4-(3-クロロ-4-メトキシベンジ
 ル) アミノ-6-シアノフタラジン-1-イル] チオモ
 ルホリン 1, 1-ジオキシド

22) 4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミ
 ノ-6-シアノ-1-[4-(メタンスルホンアミド)
 ピペリジノ] フタラジン

23) 4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミ
 ノ-6-シアノ-1-[(トランス-4-ヒドロキシ-
 1-シクロヘキシル) アミノ] フタラジン

24) 4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミ
 ノ-6-シアノ-1-ピペリジノフタラジン

25) 4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミ

ノ-6-シアノ-1-(チオモルホリノ) フタラジン

26) 4-(3-クロロ-4-メトキシシアニリノ)-6
 -シアノ-1-(4-ヒドロキシピペリジノ) フタラジ
 ン

27) 4-[2-(3-クロロ-4-メトキシフェニ
 ル) エチルアミノ-6-シアノ-1-(4-ヒドロキシ
 ピペリジノ) フタラジン

【請求項10】 請求項1~9いずれか一項に記載の縮
 合ピリダジン系化合物またはその薬理学的に許容される
 塩を有効成分とする女性の性的機能不全、月経困難症ま
 たは早期分娩の治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、新規な縮合ピリダジン
 系化合物を有効成分とする勃起機能不全症治療剤に関す
 る。

【0002】

【従来技術】 勃起機能不全症の潜在的患者は、我が国に
 おいては約300万人といわれて、米国においては2000万
 人で50代の男性の15%、60代の男性の約1/3が本疾患に
 該当すると報告されている。高齢化社会を迎え、セック
 スが快楽、情動行動と考えられ、より高質な生活が求め
 られる中で、今後勃起機能不全症は医療上の問題だけで
 なく、社会的な問題になることが予想される。本疾患
 は、陰茎そのものの神経、血管、筋肉あるいは性ホルモ
 ンなどの障害による器質性と、精神的あるいは心理的
 原因などによる機能性(心因性)の二つに分類される。勃
 起には、陰茎動脈血流の増加、陰茎静脈からの血液漏出
 の抑制、および海綿体組織の弛緩の三条件が必要とさ
 れ、いずれかひとつでも阻害されると勃起機能不全が起
 こる。現在、泌尿器科で実施されている勃起機能不全症
 の治療法は、薬物療法と陰茎補綴具による手術的陰茎補
 綴法である。薬物療法として、塩酸ババペリンやプロス
 タグランジンE1の陰茎海綿体内への注射などが可能であ
 るが、日本では患者自身で注射はできず、セックスのた
 びに医者に行くことができないため、現在ではあまり行
 われていない。さらに、塩酸ババペリンの注射は稀では
 あるが、陰茎持続勃起症という痛みを伴う症状を起こす
 ことがある。このように、現在ある薬物による治療法は
 実用的でなく、臨床上、実用性の高い薬物療法が切望さ
 れている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 1984年、パウマン(Bo
 wman)とドルモンド(Drummond)はウシの陰茎後引筋に
 おいて、選択的なサイクリック GMP フォスフォジエス
 テラーゼ阻害薬、W&B22948(ザブリナスト)が組織中の
 サイクリックGMPを増加し、弛緩することを報告した(C
 yclie GMP mediates neurogenic relaxation in the bo
 vine retractor penis muscle, Br.-J. Pharmacol., 8
 1, 665-674, 1984)。その後、他の研究者により、組織

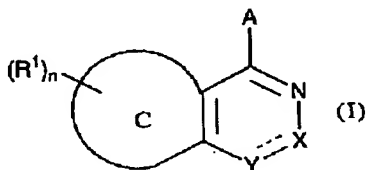
中のサイクリックGMPを増加することによる陰茎海綿体の弛緩作用について報告が相次いで行われた (Int. J. Impotence Res., 4, 85-93, 1992; J. Urol., 147, 1650-1655, 1992; N. Engl. J. Med., 326, 90-94, 1992)。しかし、これらの研究で使用されている化合物は、作用が弱いなど、臨床上使用するには満足のものではない。

【0004】

【課題を解決するための手段】そこで、鋭意検討の結果、一般式 (I) に示す縮合ピリダジン系化合物がサイ

【0005】

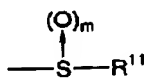
【化8】



【式中、環Cはヘテロ原子を有していてもよい不飽和5または6員環を意味する。nは0または1-4の整数を意味する。R¹はハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、ニトロ基、シアノ基、式-NR²R³ (式中、R²およびR³は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基または置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。また、R²とR³は結合している窒素原子と一緒になって環を形成していてもよい。更にこの環は、置換基を有していてもよい。) で示される基、式-O-R¹ (式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。) で示される基、式-S-R¹⁰ (式中、R¹⁰は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。) で示される基、式

【0006】

【化9】



【0007】 (式中、R¹¹は水素原子、低級アルキル基、アミノ基を意味する。mは0または1-2の整数を意味する。) で示される基、保護されていてもよいカル

ボキシル基を意味する。nが2-4の場合、R¹は独立して上記置換基をとることができる。Aは、水素原子、ハロゲン原子、式-NR⁴R⁵ (式中、R⁴およびR⁵は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。また、R⁴とR⁵は結合している窒素原子と一緒になって環を形成していてもよい。更にこの環は、置換基を有していてもよい。) で示される基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。Xは、式-NR⁶ (式中、R⁶は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。) で示される基、または、式-N=で示される基を意味する。Yは、式-CO-で示される基又は式-C(B)= [式中、Bは水素原子、ハロゲン原子、式-NR⁷R⁸ (式中、R⁷およびR⁸は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。また、R⁷とR⁸は、結合している窒素原子と一緒になって、環を形成していてもよい。またこの環は、置換基を有していてもよい。) で示される基、式-O-R¹² (式中、R¹²は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。) で示される基、式-S-R¹³ (式中、R¹³は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。) で示される基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。] で示される基を意味する。

【0008】

【化10】

【0009】は二重結合または単結合を意味する。但し、環Cがベンゼン環の場合、nが0は除く。Iで示される縮合ピリダジン系化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【0010】本明細書で示される定義において、環Cに見られるヘテロ原子を有していてもよい不飽和5または6員環とは、ベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、ピロール環、イミダゾール

環、ピラゾール環、チオフェン環、フラン環などを挙げることができる。

【0011】 R^1 、 $R^{1'}$ 、 $R^{1''}$ 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} にみられる置換基を有していてもよい低級アルキル基の低級アルキル基とは、炭素数1-6の直鎖状または分枝状のアルキル基、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、1-メチルプロピル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、1-エチルプロピル、イソアミル、*n*-ヘキシルなどを意味し、置換基とは、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アセチル基、ベンゾイル基などのアシル基、メトキシ基、エトキシ基などの低級アルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子などのハロゲン原子、保護されていてもよいカルボキシル基などを意味する。これら置換基は、低級アルキル基の1つまたは2つ以上の炭素原子に、1つまたは2つ以上結合することができる。

【0012】 R^1 、 $R^{1'}$ および $R^{1''}$ の定義の置換基を有していてもよい低級アルコキシ基の低級アルコキシ基とは、上記低級アルキル基から誘導される基を意味する。例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基などを意味する。また、置換基とは、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アセチル基、ベンゾイル基などのアシル基、メトキシ基、エトキシ基などの低級アルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子などのハロゲン原子、保護されていてもよいカルボキシル基などを意味する。これら置換基は、低級アルコキシ基の1つまたは2つ以上の炭素原子に、1つまたは2つ以上結合することができる。

【0013】 R^1 、 $R^{1'}$ および $R^{1''}$ の定義の置換基を有していてもよいシクロアルキル基におけるシクロアルキル基とは炭素数3-8までのものを意味し、置換基とは水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アセチル基、ベンゾイル基などのアシル基、メトキシ基、エトキシ基などの低級アルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、保護されていてもよいカルボキシル基などを意味する。これら置換基は、シクロアルキル基の1つまたは2つ以上の炭素原子に、1つまたは2つ以上結合することができる。

【0014】 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} の定義におけるアシル基とは、脂肪族、芳香族、又は複素環から誘導されたアシル基、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基などの低級アルカノイル基、ベンゾイル基、トルオイル基、ナフトイル基などのアロイル基、フロイル基、ニコチノイル基、イソニコチノイル基などのヘテロアロイル基などを挙げることができる。要するに種々カルボン酸から誘導される基であればいかなるものをも包含す

る。これらのうち好ましくは、ホルミル基、アセチル基又はベンゾイル基などを挙げることができる。

【0015】AおよびBの定義の置換基を有していてもよいアリール基におけるアリールとは、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントラセニルなどの芳香環から誘導される基を意味し、置換基とは水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アセチル基、ベンゾイル基などのアシル基、メトキシ基、エトキシ基などの低級アルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、保護されていてもよいカルボキシル基などを意味する。

【0016】AおよびBの定義の置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基におけるヘテロアリールとは、窒素原子、硫黄原子、酸素原子などを1個または2個以上包含する単環若しくは複素環であり、例えば、ピリジル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピラジル、ピリミジル、ピリダジル、チエニル、ピラニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、フラゼニル、ベンゾチエニル、フリル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、キナゾリルなどを挙げることができる。更に、この場合の置換基とは、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アセチル基、ベンゾイル基などのアシル基、メトキシ基、エトキシ基などの低級アルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、保護されていてもよいカルボキシル基などを意味する。

【0017】 R^1 の定義における $-NR^2R^3$ 、Aの定義における $-NR^4R^5$ 、およびBの定義における $-NR^6R^7$ の「 R^2 」および R^3 、 R^4 および R^5 、または R^6 および R^7 は、結合している窒素原子と一緒にあって、環を形成していてもよい。」とは、 R^2 および R^3 、 R^4 および R^5 、または R^6 および R^7 が、結合している窒素原子と一緒にあって、例えば、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基などを挙げることができる。またこの場合の置換基とは、水酸基、置換されていてもよいアミノ基、アミノアルキル基、ニトロ基、ニトロアルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、保護されていてもよいカルボキシアルキル基などを意味する。この場合もっとも好ましい置換基としては、水酸基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、カルボキシメチル基、カルボキシエチル基などを挙げることができる。 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および Y の定義にみられる置換基を有していてもよいアリールアルキル基においてアリールとは、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントラセニルなどの芳香環から誘導される基を意味する。又この場合のアルキルとは上記低級アルキル基から誘導される基を意味する。更にこの場合の置

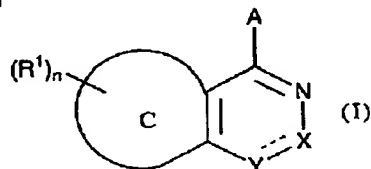
換基とは、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アセチル基、ベンゾイル基などのアシル基、メトキシ基、エトキシ基などの低級アルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、保護されていてもよいカルボキシル基などを意味する。

【0018】 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} およびYの定義にみられる置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基においてヘテロアリールとは、窒素原子、硫黄原子、酸素原子などを1個または2個以上有する単環若しくは複素環であり、例を挙げれば、ピリジル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピラジル、ピリミジル、ピリダジル、チエニル、ピラニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、フラザニル、ベンゾチエニル、フリル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、キナゾリルなどを挙げる事ができる。また、この場合のアルキルとは、上記低級アルキルから誘導される基を意味する。更に、この場合の置換基とは、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アセチル基、ベンゾイル基などのアシル基、メトキシ基、エトキシ基などの低級アルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、保護されていてもよいカルボキシル基などを意味する。

【0019】 R^1 、 $R^{1'}$ 、 $R^{1''}$ 、 $R^{1'''}、R^{1''''}$ および $R^{1''''}$ の定義にみられるハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などを意味する。また、本発明において、薬理的に許容される塩とは、例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、蟻酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩を挙げることができる。また本発明にかかる化合物群の中には、水和物を形成する化合物もあるが、それらが本発明の範囲に属することは言うまでもない。本発明に属する化合物群において、好ましい化合物は、下記一般式(I)で示される化合物群のうち環Cがベンゼン環である縮合ピリダジン系化合物またはその薬理的に許容される塩である。

【0020】

【化11】

【0021】(式中、 n 、 R^1 、 A 、 X 、 Y および

【0022】

【化12】

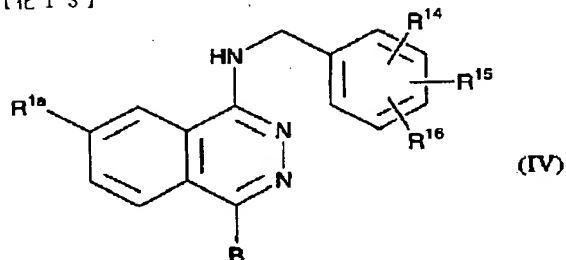


【0023】は前記を意味する。)】

また、この中でも更に好ましいものは下記一般式(IV)で示される縮合ピリダジン系化合物またはその薬理的に許容される塩である。

【0024】

【化13】



【0025】(式中、 B 、 $R^{1'}$ 、 $R^{1''}$ 、 $R^{1'''}、R^{1''''}$ および $R^{1''''}$ は前記を意味する。)

【0026】これらの縮合ピリダジン系化合物またはその薬理的に許容される塩は経口吸収性および持続性にすぐれているので、陰茎海绵体へ直接注射することなく、経皮、静脈内および経口投与による治療が可能であり、勃起機能不全症治療剤として望ましいものである。

【0027】本発明化合物の投与量は、特に限定されないが、通常成人1回あたり、静脈内投与により使用する場合は、 $5\mu\text{g}-100\text{mg}$ 、好ましくは $10-1000\mu\text{g}$ を、経口投与により使用する場合は、 $1-1000\text{mg}$ 、好ましくは $5-1000\text{mg}$ を用いる。

【0028】これらの縮合ピリダジン系化合物またはその薬理的に許容される塩の製造方法およびフォスフォジエステラーゼ タイプ V の阻害活性はWO-96/05176に記載されている。

【0029】本発明化合物は男性の勃起機能不全症の治療剤を目的としたものであるが、これらはまた女性の性機能不全、早期分娩および月経困難症にも有効である。

【0030】

【発明の実施の形態】

【発明の効果】以下に実施例により本化合物の効果を示す。

【実施例】ウサギの摘出陰茎海绵体標本における弛緩作用

40 ペントバルビタール ($50\text{mg}/\text{kg}$) の静脈内投与により麻酔した日本白色家兎 (約 3kg) より陰茎を摘出し、陰茎海绵体標本 (約 $20 \times 1.5 \times 1.5\text{mm}$) を作製した。この標本を 37°C のクレブスヘンゼライト栄養液 ($1\mu\text{M}$ のインドメタシンを含む) を満たしたマグナス管に懸垂し、混合ガス (95% 酸素 + 5% 二酸化炭素) を通気した。負荷 2g のもとで等尺性に張力を記録し測定した。収縮を安定させるため、塩化カリウム溶液添加 (最終濃度: 50mM) による収縮と栄養液による洗浄を2回くり返した。次に、フェニレフリン溶液添加 (最終濃度: $10\mu\text{M}$) により標本を収縮し、収縮が安

定したところで4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノ-1-(4-ヒドロキシピペリジノ)フタラジン塩酸塩(以下化合物Aという)を最終濃度1nMから100μMとなるように10倍公比で累積的に添加して張力を連続的に記録した。得られた用量-反応曲線より化合物Aの収縮に対する50%弛緩濃度

化合物Aの濃度 (μM)	弛 緩 率 (%)
0.01	17.4 ± 1.4
0.1	28.1 ± 5.1
1.0	40.8 ± 10.4
10.0	61.4 ± 5.1
100.0	90.6 ± 1.6

【0032】製造例

4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノ-1-(4-ヒドロキシピペリジノ)フタラジン塩酸塩

6-シアノ-2,3-ジヒドロ-1,4-フタラジンジオン69gをオキシ塩化リン400mlに懸濁し、ジソプロピルエチルアミン75mlを加え40分間加熱攪流した。減圧下に過剰のオキシ塩化リンを留去した後、残渣を塩化メチレンに溶解し、氷水に注いだ。セライトを用い不要物を濾別し、セライトを塩化メチレンで洗浄した。濾液を塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、希塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。この溶液をシリカゲルを用い濾過し、減圧下に溶媒を留去すると6-シアノ-1,4-ジクロロフタラジンが淡黄橙色固体として66g得られた。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 8.24(1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 8.47(1H, dd, J=8.5, 1.0Hz), 8.68(1H, dd, J=1.5, 1.0Hz)

6-シアノ-1,4-ジクロロフタラジン66.2gと3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン92gをテトラヒドロフラン1200mlに懸濁し、トリエチルアミン250mlを加え6時間加熱攪流した。析出した結晶を濾別した後、濾液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:テトラヒドロフラン=10:1)により精製し、1-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノフタラジンを淡黄色結晶として59g得た。融点 213.0-214.5℃、MASS 359(MH⁺)、¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 3.87(3H, s), 4.78(2H, d, J=5.0Hz), 5.75(1H, t, J=5.0Hz), 6.87(1H, d, J=8.5Hz), 7.31(1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.43(1H, d, J=2.0Hz), 8.05(1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 8.24(1H, dd, J=1.5, 1.0Hz), 8.29(1H, dd, J=8.5, 0.5Hz)

を求めた。6例の標本の結果より得られた値は、4.47μM(95%信頼限界1.88-10.6μM)であった。

【0031】

【表1】

1-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノフタラジン10.0gをN-メチル-2-ピペリドン50mlに溶解し、4-ヒドロキシピペリジン43.32gとジソプロピルエチルアミン10mlを加え、170℃で8時間加熱した。酢酸エチルを加え、水で3回、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=30:1)で精製し、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノ-1-(4-ヒドロキシピペリジノ)フタラジンを黄色結晶として10.1g得た。融点 172.0-173.5℃、MASS 424(MH⁺)、¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 1.70(1H, brs), 1.80-1.90(2H, m), 2.07-2.15(2H, m), 3.05-3.15(2H, m), 3.50-3.60(2H, m), 3.87(3H, s), 3.90-4.00(1H, m), 4.74(2H, d, J=5.0Hz), 5.41(1H, t, J=5.0Hz), 6.87(1H, d, J=8.5Hz), 7.29(1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.42(1H, d, J=2.0Hz), 7.95(1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 8.12(1H, dd, J=1.5, 1.0Hz), 8.21(1H, dd, J=8.5, 0.5Hz)

4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノ-1-(4-ヒドロキシピペリジノ)フタラジン10.8gをエタノール60ml-水30mlに懸濁し、1規定塩酸水30mlを加えた。一旦加熱溶解した後、室温にて放冷した。析出した結晶を濾取し、80℃で終夜温風乾燥し、表記化合物を黄色結晶として9.37g得た。

融点 217-227℃(分解)、MASS 424(MH⁺)、¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 1.61-1.70(2H, m), 1.90-1.97(2H, m), 2.97-3.04(2H, m), 3.37-3.48(2H, m), 3.70-3.79(1H, m), 3.84(3H, s), 4.70(2H, d, J=5.5Hz), 7.15(1H, d, J=8.5Hz), 7.44(1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.59(1H, d, J=2.0Hz), 8.23(1H, dd, J=8.5Hz), 8.45(1H, d, J=8.5Hz), 9.33(1H, s), 10.10(1H, brs), 14.00(1H, brs)

フロントページの続き

- (72)発明者 柴崎 真由
福井県福井市湊 2 - 8 0 5 - 3 0 3
- (72)発明者 石原 浩樹
茨城県つくば市大字緑が丘 4 2 - 1 0
- (72)発明者 児玉 耕太郎
茨城県土浦市中高津 2 - 1 2 - 2
- (72)発明者 足立 秀之
茨城県稲敷郡阿見町中央 7 - 7 - 1 8